



بررسی تاثیر محافظتی تجویز همزمان آتورواستاتین و ملاتونین بر پارامتر های تولید مثلی در موش صحرایی نر

Study on the protective effects of co-administration of atorvastatin and melatonin on the reproductive parameter in male rats



علوم پزشکی
قزوین



منابع



اطلاعات
تفضیلی



مجری و
همکاران



صفحه نخست
سامانه

چاپ
صفحه

مجریان: احسان عالی

کلمات کلیدی: آتورواستاتین، ملاتونین، آنتی اکسیدان، پارامترهای تولید مثلی



اطلاعات کلی طرح

کد طرح	۱۴۰۰۲۳۳۴
عنوان فارسی طرح	بررسی تاثیر محافظتی تجویز همزمان آتورواستاتین و ملاتونین بر پارامتر های تولید مثلی در موش صحرایی نر
عنوان لاتین طرح	Study on the protective effects of co-administration of atorvastatin and melatonin on the reproductive parameter in male rats
کلمات کلیدی	آتورواستاتین، ملاتونین، آنتی اکسیدان، پارامترهای تولید مثلی
نوع طرح	
نوع مطالعه	
مدت اجراء - روز	۳۶۵
ضرورت انجام تحقیق	در تحقیق حاضر به بررسی تاثیر تجویز ترکیب دو داروی ملاتونین و آتورواستاتین و مقایسه آن با اثرات این داروها به تنهایی، ویتامین E و نیز ترکیب ویتامین E و ملاتونین در فاکتورهای ناباروری، در مدل ناباروری القاء شده با داروی بوسولفان در موش صحرایی نر، پرداخته خواهد شد. در صورت تاثیر مثبت سینرژیستی ملاتونین و آتورواستاتین بر پارامترهای اسپرم، می توان از ترکیب دو داروی ملاتونین و آتورواستاتین به عنوان درمان مکمل در ناباروری مردان استفاده نمود.
هدف کلی	تعیین اثرات سینرژیستی ملاتونین و آتورواستاتین بر پارامتر های تولید مثلی در موش صحرایی نر
خلاصه روش کار	در این پژوهش، ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ در پنج گروه تقسیم خواهند شد. گروههای تحت درمان؛ همزمان با تجویز بوسولفان (که برای گروه کنترل و شاهد تجویز میشود) به ترتیب

داروهای آتورواستاتین (۲۰ mg/kg, ip)، ملاتونین (۱ mg/kg, ip) به مدت ۸ هفته دریافت خواهند نمود. پس از گذشت ۸ هفته، حیوانات بیهوش شده و نمونه خون آنها گرفته خواهد شد.

اطلاعات مجری و همکاران

نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	درجه تحصیلی	پست الکترونیک
احسان عالی	مجری اصلی/استاد راهنما اول		دکتر - PHD	en.aali@gmail.com
فریبا ظفری	استاد مشاور		دکتر - PHD	fariba.zafari@yahoo.com f.zafari@qums.ac.ir

اطلاعات تفصیلی

عنوان	متن
WhatRequirementsAreMet	
ملاحظات گروه	
ملاحظات ناظر	
HomeAddress	
WorkPlace	
جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری	در این مطالعه تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد Wistar به روش نمونه برداری تصادفی ساده در گروههای معین شده مورد آزمایش قرار گرفته خواهند شد.

ملاتونین (N استیل متوکسی تریپتامین) هورمونی است مترشح از غده پینه آل که نحوه ی ترشح آن بصورت ریتم سیرکادین میباشد. این هورمون علاوه بر غده ی پینه آل، در شبکه، دستگاه گوارشی، و مغز استخوان نیز تولید میگردد. برای ساخت ملاتونین در بدن، اسید آمینه ی تریپتوفان به سروتونین تبدیل میگردد و سپس سروتونین طی واکنشی دو مرحله ای به ملاتونین تبدیل میشود. بنابراین، یکی از فاکتورهای ضروری برای تولید ملاتونین در بدن، اسید آمینه ی تریپتوفان است. فاکتورهای مورد نیاز دیگر شامل فاکتورهای تغذیه ای از جمله فولات، ویتامین B۶ و کوآنزیم در تحریک تولید ملاتونین دخیل هستند (۱، ۲). غلظت خونی این هورمون در طول شبانه روز متغیر است و برحسب شرایط فیزیولوژیک قابل تغییر میباشد. بیشترین میزان ترشح ملاتونین در هنگام شب و در تاریکی کامل است و کمترین میزان آن در طول روشنایی روز میباشد. در واقع هورمون ملاتونین، مسئول تنظیم ساعت بیولوژیک بدن است. محدوده ی غلظت آن در خون در طول شبانه روز میتواند بین ۱۰ تا ۶۰ پیکوگرم متغیر باشد. بعد از اواسط تاریکی، ملاتونین به سرعت بالا رفته و به یک اوج کوتاه مدت میرسد و بعد از آن، پیش از شروع روشنایی کاهش می یابد تا به مقدار روزانه برگردد. نور مصنوعی با شدت ۲۵۰۰-۲۰۰ لوکس نوری می تواند باعث سرکوب کامل ترشح ملاتونین گردد (۱، ۲). ساخت ملاتونین همچنین تحت تاثیر عواملی چون سن، جنس، فصل سال و بیماری های زمینه ای میتواند متغیر باشد. برای مثال ساخت هورمون در فصل زمستان افزایش میابد، به علاوه میزان این هورمون در زنان سالمند بیش از مردان سالمند است. مهمترین عامل در تنظیم ترشح ملاتونین، سیکل روشن و خاموش است. ملاتونین در غده پینه آل ذخیره نمی گردد بنابراین میزان پلاسمایی آن، بیانگر میزان فعالیت پینه

بیان مسأله و بررسی متون

آل میباشد. ملاتونین در بدن دارای اعمال گسترده تری نیز می باشد. این هورمون به عنوان یک عامل محافظتی در برابر بیماریهای مزمن و تحلیل برنده، بیماریهای گوارشی و اختلالات متابولیکی و رفتاری میباشد. در دستگاه گوارش موجب افزایش جریان خون موکوس، کاهش حرکات دودی، پیشگیری از التهاب و زخم های گوارشی میشود. (۲، ۳). ملاتونین به طور مستقیم روی فعالیت تخمدان اثر میگذارد. به علاوه موجب تحریک سنتز پروژسترون در بدن می گردد. غلظت بالاتر از حد طبیعی ملاتونین موجب اختلال عملکرد سیستم تولیدمثلی میشود. اختلالات سیستم تولیدمثلی عبارتند از: تغییر چرخه ی عادت ماهانه، فقدان اسپرم در مردان، تاخیر در بلوغ و یا بلوغ زودرس (۳، ۴). ملاتونین در تنظیم دمای بدن در طی شب نیز نقش دارد. همچنین ملاتونین سبب کاهش خطر ابتلا به بیماری آترواسکلروز می شود (۲، ۵). در بیماران مبتلا به آلزایمر، مصرف ملاتونین سبب کاهش حواس پرتی و بهبود حافظه ی آن ها می شود (۶، ۷). ملاتونین همچنین با اثر آنتی اکسیدانی، موجب حذف اثر رادیکال های آزاد و بهبود عملکرد سیستم ایمنی میشود (۸). همچنین طبق برخی مطالعات، ملاتونین اثر آنتی اکسیدانی قوی تری نسبت به ویتامین E، مانیتول، گلوکاتیون دارا میباشد. تجربه نشان داده تزریق ملاتونین در حیوانات مبتلا به ایسکمی سطح MDA ' شاخص آسیب استرس اکسیداتیو' را کاهش می دهد. ملاتونین محرک آنزیمهای آنتی اکسیدانی شامل سوپراکسیداز، گلوکاتیون پراکسیداز، گلوکاتیون ردوکتاز و کاتالاز است و نیز مهارکننده ی لیپواکسیژناز می باشد (۹، ۱۰). ملاتونین با تثبیت غشاهای میکروزومی، سبب مقاومت در برابر آسیب اکسیداسیونی میشود. بعلاوه جهش ناشی از اشعه X را نیز مهار می نماید (۱۱). خاصیت ایمونومودولاتوری ملاتونین به علت مهار COX-۲ و iNOS در سلولهای التهابی می باشد (۱۲). اثرات آنتی آپوپتوتیک ملاتونین در مطالعات مختلف نشان داده شده است. ملاتونین همچنین در تنظیم ترشح هورمون های جنسی اثر گذار است (۱۳، ۱۴). تحقیقات نشان داده اند که ملاتونین مانع تولید انواع گونه های فعال اکسیژن و همچنین مانع فرایند لیپید پراکسیداسیون غشای اسپرم شده و بنابراین فاکتورهای مربوط به اسپرم را بهبود می بخشد (۱۵، ۱۶). ملاتونین با خواص آنتی اکسیدانی و آنتی آپوپتوتیک خود (با مهار روند آپوپتوز سلول های زایا) مانع تخریب اسپرماتوزن میشود (۱۷، ۱۸). آتورواستاتین دارویی از دسته ی استاتین ها (HMG-CoA reductase inhibitors) میباشد که به جهت کاهش میزان چربی خون در بیماران به کار گرفته میشود. مکانیسم اثر این دارو مهار آنزیم hydroxy³ methylglutaryl CoA reductase (آنزیم کبدی موثر در تولید کلسترول) است. (۱۹) در مطالعات نشان داده شده آتورواستاتین از طریق مهار آنزیم NOX² با استرس اکسیداتیو مقابله و به عنوان یک آنتی اکسیدانت در بدن ایفای نقش میکند. (۲۰) در مطالعاتی دیگر نشان داده شد پس از مصرف آتورواستاتین، پارامترهای خونی ناشی از استرس اکسیداتیو مانند MDA در نمونه های خون بیماران به طور معنی داری کاهش می یابد. به علاوه کلسترول بالا خود یکی از عوامل استرس اکسیداتیو در بدن محسوب میشود که آتورواستاتین نقش موثری در کاهش آن ایفا میکند. (۲۱، ۲۲) همچنین در مطالعه ای دیگر برای بررسی اثر آتورواستاتین بر قدرت باروری جنس مذکر، تاثیر مصرف آتورواستاتین بر پارامترهای semen در ۱۰ گروه سگ نر نژاد بیگل برای مدت ۲ سال بررسی شد که تاثیر به سزا و قابل توجهی درافزایش تعداد اسپرم در هر نمونه، میزان حرکت اسپرم، و بهبود مورفولوژی اسپرم ها دیده شد. (۲۳) استفاده همزمان از ملاتونین و آنتی اکسیدانهایی مانند ویتامین E، ویتامین C، گلوکاتیون و ... در مطالعات مختلف صورت پذیرفته است. در مطالعه صورت گرفته توسط Gitto و همکاران، اثرات سینرژیستی محافظتی ملاتونین و دیگر آنتی اکسیدانها در پیشگیری از پراکسیداسیون لیپید ناشی از آهن مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این تحقیق نشان داد که اثرات محافظتی ترکیب ملاتونین به همراه ویتامین C، E و گلوکاتیون نسبت

به تجویز این ترکیبات به تنهایی بطور معنی داری بیشتر بود (۲۴). در تحقیق حاضر به بررسی تاثیر تجویز ترکیب دو داروی ملاتونین و آتورواستاتین و مقایسه آن با اثرات این داروها به تنهایی، ویتامین E و نیز ترکیب ویتامین E و ملاتونین در فاکتورهای ناباروری، در مدل ناباروی القاء شده با داروی بوسولفان در موش صحرایی نر، پرداخته خواهد شد.

خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده

سابقه علمی طرح و پژوهش‌های انجام شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران

خلاصه نتیجه اجرای طرح

فهرست منابع و مراجع علمی خارجی

۱. M. Mila Macchia JNB. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinology* ۲۰۰۴؛ ۲۵: ۱۷۷-۹۵.
۲. Bruno Claustrat JB, Guy Chazot. The basic physiology and pathophysiology of melatonin.
۳. Reiter R. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* ۱۹۹۱؛ ۱۲: ۱۵۱.
۴. Duell PB WD, Shultz A, Nguyen H., Inhibition of LDL oxidation by melatonin requires supraphysiologic concentrations. *Clinical Chemistry* ۱۹۹۸؛ ۴۴: ۱۹۳۱-۶.
۵. Wang JZ WZR. Role of melatonin in Alzheimerlike neurodegeneration. *Acta Pharmacol Sin* ۲۰۰۶؛ ۲۷: ۴۱-۹.
۶. Monisha Sharma YKG. Effect of chronic treatment of melatonin on learning, memory and oxidative deficiencies induced by intracerebroventricular streptozotocin in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. ۲۰۰۱؛ ۷۰: ۳۲۵-۳۱.
۷. Russel J. Reiter D-xT, Juan C. Mayo. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. *Acta Biochimica Polonica*. ۲۰۰۳؛ ۵۰: ۱۱۲۹-۴۶.
۸. Czesnikiewicz-Guzik M KS, Loster B, Wisniewska G, Majewski S. Melatonin and its role in oxidative stress related diseases of oral cavity. *J Physiol Pharmacol*. ۲۰۰۷؛ ۵۸ (۳): ۵-۱۹.
۹. Rodriguez C MJ, Sainz RM, Antolín I, Herrera F, Martín V. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res* ۲۰۰۴؛ ۳۶: ۱-۹.
۱۰. Ravindra T LN, Ahuja YR. Melatonin in pathogenesis and therapy of cancer. *Indian J Med Sci* ۲۰۰۶؛ ۶۰: ۵۲۳-۳۵.
۱۱. Chucharoen P CB, Putthaprasart C et al. The presence of melatonin receptors and inhibitory effect of melatonin on hydrogen peroxide-induced endothelial nitric oxide synthase expression in bovine cerebral blood vessels. *J Pineal Res* ۲۰۰۷؛ ۴۳: ۳۵-۴۱.
۱۲. Srinivasan V SW, Pandi-Perumal SR, Zakharia R, Bhatnagar KP, Brzezinski A. Melatonin and human reproduction: shedding

light on the darkness hormone. *Gynecol Endocrinol* ۲۰۰۹; ۲۵(۱۲):۷۷۹-۸۵. ۱۳. Gavella M LV. Antioxidative effect of melatonin on human spermatozoa. *Arch Androl* ۲۰۰۰; ۴۴(۱):۲۳-۷. ۱۴. Plessis S HK, Lampiao F. The in vitro effects of melatonin on human sperm function and its scavenging activities on NO and ROS. *Andrologia* ۲۰۱۰; ۴۲:۱۱۲-۱۶. ۱۵. Ateşşahin A SE, Türk G, Ceribaşı AO, Yilmaz S, Yüce A. Chemoprotective effect of melatonin against cisplatin-induced testicular toxicity in rats. *J Pineal Res* ۲۰۰۶; ۴۱(۱):۲۱- ۷. ۱۶. Forst T, Wilhelm B, Pfützner A, Fuchs W, Lehmann U, Schaper F, Weber M, Müller J, Konrad T, Hanefeld M. Investigation of the vascular and pleiotropic effects of atorvastatin and pioglitazone in a population at high cardiovascular risk. *Diab Vasc Dis Res*. ۲۰۰۸ Nov; ۵(۴):۲۹۸-۳۰۳ ۱۷. Pignatelli P, Carnevale R, Pastori D, Cangemi R, Napoleone L, Bartimoccia S, Nocella C, Basili S, Violi F. Immediate antioxidant and antiplatelet effect of atorvastatin via inhibition of Nox α . *Circulation*. ۲۰۱۲ Jul ۳; ۱۲۶(۱):۹۲-۱۰۳. ۱۸. Hadi N, Abdelhussein M, Alhamami O, Rudha M, Sabah E. Antioxidant Effect of Atorvastatin in Type ۲ Diabetic Patients. *Pharmacology & Pharmacy*, ۲۰۱۰, ۱, ۵۳-۵۹ ۱۹. Akalin Çiftçi G, Ertorun İ, Akalin A, Alataş İÖ, Musmul A. The effects of atorvastatin on antioxidant/antiinflammatory properties of HDLs in hypercholesterolemics. *Turk J Med Sci*. ۲۰۱۵; ۴۵(۲):۳۴۵-۵۱. ۲۰. Dostal L, Juneau P, Rothwell C. Repeated Analysis of Semen Parameters in Beagle Dogs during a ۲-Year Study with the HMG-CoA Reductase Inhibitor, Atorvastatin. *Am J Trop Med Hyg* (۲۰۱۴) ۹۱ (۴): ۸۱۰-۸۱۵ ۲۱. Gitto E TD, Reiter RJ, Karbownik M, Manchester LC, Cuzzocrea S, Fulia F, Barberi I. Individual and synergistic antioxidative actions of melatonin: studies with vitamin E, vitamin C, glutathione and desferrioxamine (desferoxamine) in rat liver homogenates. *J Pharm Pharmacol*. ۲۰۰۱. ۵۳(۱۰):۱۳۹۳-۴۰۱

۱. تهوگر، هورمون ملاتونین، سوخت و ساز و اثرات بالینی آن. غدد درون ریز و متابولیسم ایران. ۱۳۹۲; ۲۱(۲): ۲۳-۳۳. Sara Soleimani Rad SA, Amir Ghorbani Haghjo, Mehzad Sadagheyani, Azadeh Montaseri, Jafar Soleimani Rad. Serum Levels of Melatonin and Oxidative Stress Markers and Correlation between Them in Infertile Men. *Journal of Caring Sciences*. ۲۰۱۳; ۲(۴): ۲۸۷-۹۴ ۳. Mohamadghasemi F FM, Khajehjahromi S,

فهرست منابع و مراجع علمی داخلی

Bahadori M Nasiri E. Hemadi M. Effect of Melatonin on proliferative activity and apoptosis in spermatogenic cells in mouse under chemotherapy. Journal of Reproduction & Contraception. ۲۰۱۰; ۲۱(۲):۷۹-۹۴

کلید واژه های فارسی بازنگری شده	آتورواستاتین، ملاتونین، آنتی اکسیدان، ویتامین E، پارامترهای تولیدمثلی
دلایل ضرورت و توجیه انجام کار	در صورت تاثیر مثبت سینرژستی ملاتونین و آتورواستاتین بر پارامترهای اسپرم، می توان از ترکیب دو داروی ملاتونین و آتورواستاتین به عنوان درمان مکمل در ناباروری مردان استفاده نمود.
روش پژوهش و تکنیک های اجرایی	<p>در این پژوهش، ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد Wistar با وزن تقریبی ۲۵۰-۳۰۰ گرم و سن تقریبی ۳-۲ ماه به صورت تصادفی در پنج گروه، هر گروه شامل هشت سر موش، تقسیم خواهند شد. گروه کنترل؛ دوز واحد از DMSO (حلال بوسولفان) دریافت خواهد نمود. گروه شاهد؛ دوز واحد از داروی بوسولفان (۱۰ mg/kg) جهت ایجاد آسیب به بافت تولید مثلی دریافت خواهند نمود. گروه های تحت درمان؛ همزمان یا تجویز بوسولفان گروه های تحت درمان به ترتیب داروهای آتورواستاتین (۲۰ mg/kg, ip)، ملاتونین (۱۰ mg/kg, ip) و تجویز هم زمان ملاتونین و آتورواستاتین (با دوز مشابه، ip) به مدت ۸ هفته دریافت خواهند نمود. پس از گذشت ۸ هفته، حیوانات بیهوش شده و نمونه خون آنها گرفته خواهد شد و سپس کشتار خواهند شد. اندازه گیری هورمون: بعد از پایان هفته هشتم، خون حیوانات جمع آوری خواهد شد و میزان تستوسترون خون حیوانات به روش رادیو ایمنو اسی (RDA) اندازه گیری خواهد شد. همچنین سطح سرمی LH و FSH نیز توسط کیت الایزای مخصوص اندازه گیری خواهد شد. جمع آوری اسپرم: پس از کشتار حیوانات، به منظور ارزیابی پارامترهای مربوط به اسپرم، اپیدیدیم خلفی جدا شده و در ۱ میلی لیتر محلول HTF حاوی ۴ mg/kg آلبومین سرم گاوی به مدت ۳۰ دقیقه در شرایط ۳۷°C و رطوبت ۵ درصد انکوبه خواهد شد. سپس سوسپانسیون اسپرم با دور rpm ۱۰۰۰ سانتریفیوژ می گردد و مایع رویی حاوی اسپرم جدا خواهد شد. ارزیابی پارامترهای مربوط به اسپرم: به منظور بررسی تاثیر دارو ها بر میزان ناباروری موش های نر، پارامترهای مربوط به اسپرم از جمله مورفولوژی، شمارش اسپرم، تحرک اسپرم، تعداد اسپرم زنده مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت: مورفولوژی اسپرم: برای تعیین مورفولوژی اسپرم، ۱۰ میکرو لیتر سوسپانسیون اسپرم بر روی لام قرار داده شده، سپس به آن ۱۰ میکرو لیتر محلول گیمسا افزوده شده و پس از تهیه اسمیر از نظر مورفولوژی مورد بررسی قرار خواهند گرفت. شمارش اسپرم: جهت شمارش اسپرم، ۱۰ میکرو لیتر از سوسپانسیون اسپرم با لام نئوبار (Neubauerhemocytometer) مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت. تحرک اسپرم: جهت اندازه گیری میزان تحرک اسپرم، ۱۰ میکرو لیتر از سوسپانسیون اسپرم بر روی لام قرار داده و زیر میکروسکوپ نوری مشاهده خواهد شد. حرکت اسپرم ها بر اساس ۴ الگوی زیر طبقه بندی و امتیاز بند ی می گردد: حرکت سریع رو به جلو، حرکت کند رو به جلو، حرکت درجا (دورانی) و فاقد حرکت. درصد اسپرم زنده: تعیین میزان اسپرم زنده به شرح زیر صورت می گیرد. ۲۰ میکرو لیتر از رنگ Eosin Y- Nigrosin به حجم مساوی سوسپانسیون اسپرم اضافه شده و پس از انکوباسیون در دمای اتاق، در زیر میکروسکوپ نوری مشاهده خواهد شد. تفاوت رنگ اسپرم های زنده و مرده ملاک ارزیابی خواهد بود. وزن بیضه / وزن بدن: به منظور بررسی تاثیر داروهای مصرفی در پارامتر وزن بدن و بیضه حیوانات، در پایان مطالعه وزن بدن حیوانات، وزن بیضه و نسبت وزن بیضه به وزن کل بدن ارزیابی خواهد شد. ارزیابی هیستولوژی و پاتولوژی بافت بیضه: به منظور</p>

ارزیابی هیستولوژی و پاتولوژی بافت بیضه، از هر گروه ۴۰ مقطع عرضی از بافت بیضه مورد بررسی میکروسکوپی قرار خواهد گرفت.

کلید واژه های فارسی	آتورواستاتین، ملاتونین، آنتی اکسیدان، ویتامین E، پارامترهای تولیدمثلی
در صورت ساخت دستگاه نظر صنعت و داوران	
چه موسساتی می توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟	
فرضیات یا سوالات پژوهشی	<p>• ترکیب داروهای ملاتونین و آتورواستاتین باعث بهبود اسپرماتوژنز موشهای تحت درمان در مقایسه با گروه کنترل می گردد. • ترکیب داروهای ملاتونین و آتورواستاتین باعث بهبود اسپرماتوژنز در موشهای تحت درمان در مقایسه با گروه دریافت کننده آتورواستاتین و ملاتونین به تنهایی می گردد. • ترکیب داروهای ملاتونین و آتورواستاتین باعث بهبود ضایعات بافتی ناشی از بوسولفان در موشهای تحت درمان در مقایسه با گروه دریافت کننده آتورواستاتین و ملاتونین به تنهایی می گردد. • ترکیب داروهای ملاتونین و آتورواستاتین باعث بهبود ضایعات بافتی ناشی از بوسولفان در موشهای تحت درمان می گردد.</p>
هدف از اجرا	تعیین اثرات سینرژیستی ملاتونین و آتورواستاتین بر پارامترهای تولید مثلی در موش صحرایی نر
فهرست کلی فصول	
پیشینه طرح	
چکیده طرح	



منابع

1. M. Mila Macchia JNB. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2004;25: 177-95.
2. Bruno Claustrat JB, Guy Chazot. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews* 2005; 24-9-11.
3. تهورگر، هورمون ملاتونین، سوخت و ساز و اثرات بالینی آن. *غدد درون ریز و متابولیسم ایران*. 2015;1392:23-211.
4. Reiter R. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* 1991;12:151.
5. Duell PB WD, Shultz A, Nguyen H. Inhibition of LDL oxidation by melatonin requires supraphysiologic concentrations. *Clinical Chemistry* 1998;44:1931-6.
6. Wang JZ WZR. Role of melatonin in Alzheimerlike neurodegeneration. *Acta Pharmacol Sin* 2006;27:41-9.
7. Monisha Sharma YKG. Effect of chronic treatment of melatonin on learning, memory and oxidative deficiencies induced by intracerebroventricular streptozotocin in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 2001; 70: 325-31.
8. Russel J. Reiter D-xT, Juan C. Mayo. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. *Acta Biochimica Polonica*. 2003;50:1129-46.

- Czesnikiewicz-Guzik M KS, Loster B, Wisniewska G, Majewski S. .9
Melatonin and its role in oxidative stress related diseases of oral cavity. J
.Physiol Pharmacol. 2007;58 (3): 5-19
- Rodriguez C MJ, Sainz RM, Antol?n I, Herrera F, Mart?n V. .10
Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. J
.Pineal Res 2004;36: 1- 9
- Ravindra T LN, Ahuja YR. Melatonin in pathogenesis and therapy of .11
.cancer. Indian J Med Sci 2006;60:523-35
- Chucharoen P CB, Putthaprasart C et al. The presence of melatonin .12
receptors and inhibitory effect of melatonin on hydrogen peroxide-induced
endothelial nitric oxide synthase expression in bovine cerebral blood
.vessels. J Pineal Res 2007;43:35-41
- Sara Soleimani Rad SA, Amir Ghorbani Haghjo, Mehzad .13
Sadagheyani, Azadeh Montaseri, Jafar Soleimani Rad. Serum Levels of
Melatonin and Oxidative Stress Markers and Correlation between Them in
.Infertile Men. Journal of Caring Sciences. 2013;2(4): 287-94
- Srinivasan V SW, Pandi-Perumal SR, Zakharia R, Bhatnagar KP, .14
Brzezinski A. Melatonin and human reproduction: shedding light on the
.darkness hormone. Gynecol Endocrinol 2009; 25(12):779-85
- Gavella M LV. Antioxidative effect of melatonin on human .15
.spermatozoa. Arch Androl 2000;44(1):23-7
- Plessis S HK, Lampiao F. The in vitro effects of melatonin on human .16
sperm function and its scavenging activities on NO and ROS. Andrologia
.2010;42:112-16
- Ate??ahin A SE, Türk G, Ceriba?i AO, Yilmaz S, Yüce A. .17
Chemoprotective effect of melatonin against cisplatin-induced testicular
.toxicity in rats. J Pineal Res 2006;41(1):21- 7
- Mohamadghasemi F FM, Khajehjahromi S, Bahadori M Nasiri E. .18
Hemadi M. Effect of Melatonin on proliferative activity and apoptosis in
spermatogenic cells in mouse under chemotherapy. Journal of
.Reproduction & Contraception. 2010;21(2):79-94
- Forst T, Wilhelm B, Pfützner A, Fuchs W, Lehmann U, Schaper F, .19
Weber M, Müller J, Konrad T, Hanefeld M. Investigation of the vascular
and pleiotropic effects of atorvastatin and pioglitazone in a population at
high cardiovascular risk. Diab Vasc Dis Res. 2008 Nov;5(4):298-303
- Pignatelli P, Carnevale R, Pastori D, Cangemi R, Napoleone L, .20
Bartimoccia S, Nocella C, Basili S, Violi F. Immediate antioxidant and
antiplatelet effect of atorvastatin via inhibition of Nox2. Circulation. 2012
.Jul 3;126(1):92-103
- Hadi N, Abdelhussein M, Alhamami O, Rudha M, Sabah E. .21
Antioxidant Effect of Atorvastatin in Type 2 Diabetic Patients.
Pharmacology & Pharmacy, 2010, 1, 53-59
- Akalin Ciftçi G, Ertoran ?, Akalin A, Alata? ??, Musmul A. The effects .22
of atorvastatin on antioxidant/antiinflammatory properties of HDLs in
.hypercholesterolemics. Turk J Med Sci. 2015;45(2):345-51
- Dostal L, Juneau P, Rothwell C. Repeated Analysis of Semen .23
Parameters in Beagle Dogs during a 2-Year Study with the HMG-CoA
Reductase Inhibitor, Atorvastatin. Am J Trop Med Hyg (2014) 91 (4): 810-
815
- Gitto E TD, Reiter RJ, Karbownik M, Manchester LC, Cuzzocrea S, .24
Fulia F, Barberi I. Individual and synergistic antioxidative actions of
melatonin: studies with vitamin E, vitamin C, glutathione and

